

Selen in der Onkologie

Update 2014



Selenmineral, Mineralienatlas.de
Copyright S. Wolfsried

Aktuelle wissenschaftliche Datenlage zur Verordnung von Selen in der Onkologie

Selen in der Onkologie

Update 2014

Gliederung Onkologie

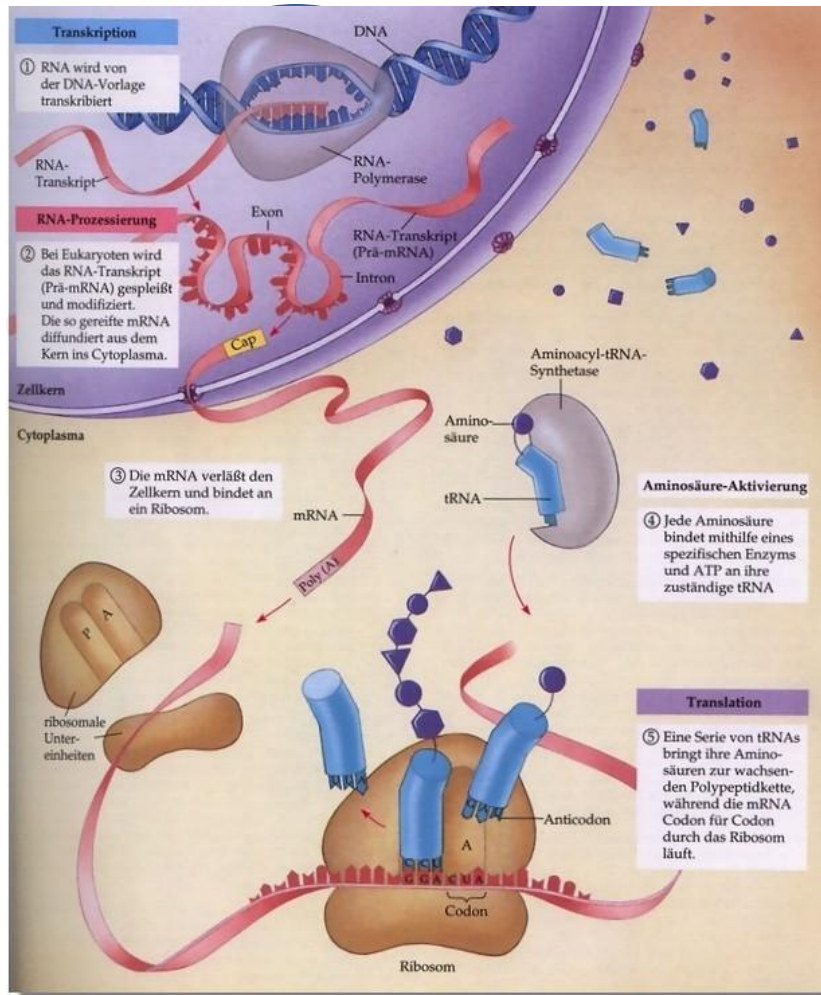
- › **Die Sonderstellung des Selens in der Zelle**
- › Wirkmechanismen von Selen
- › Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum
- › Selen bei hämatologischen Tumoren
- › Selen bei gynäkologischen Tumoren
- › Selen und Chemotherapie

Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement

Selen: direkt codiert in unserer Erbsubstanz!

DNA
↓
mRNA
↓
Protein



Se über „umcodiertes“ Stoppcodon UGA + weitere Faktoren direkt in DNA verankert!

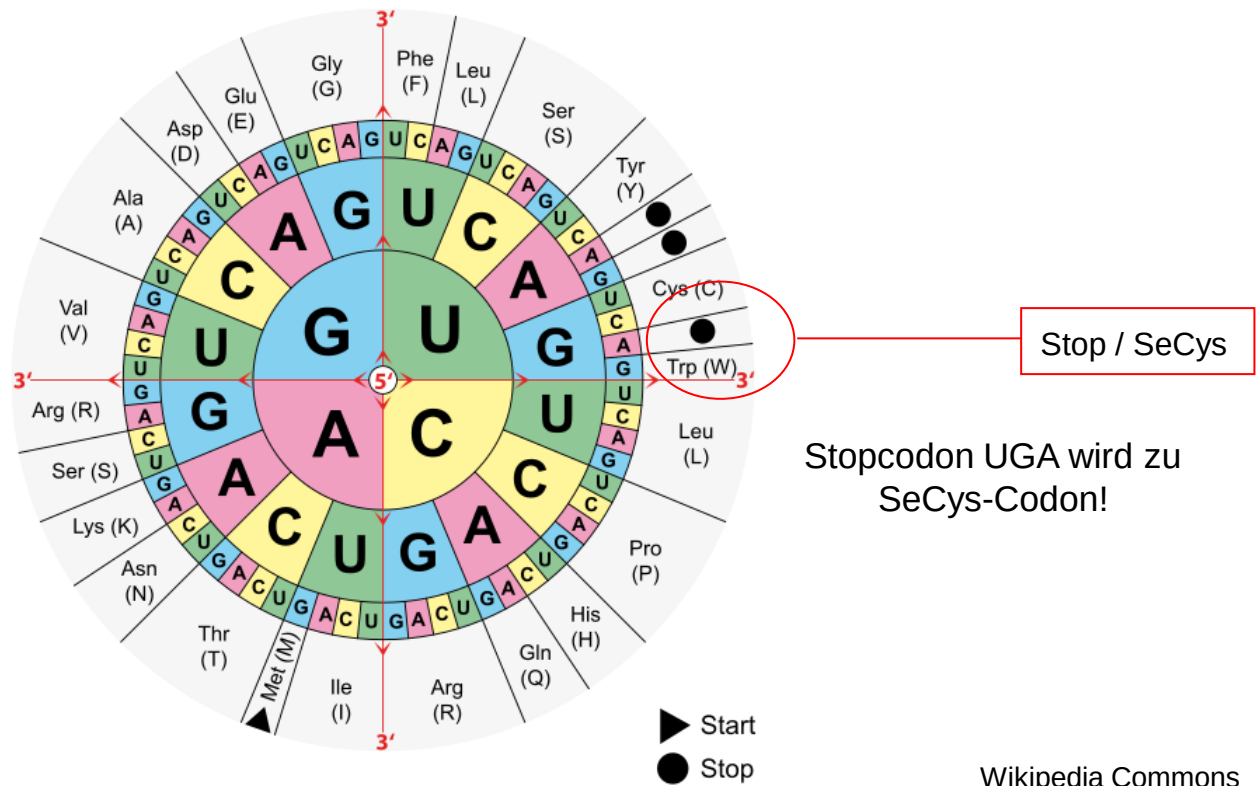
Alle anderen Mineralstoffe und Spurenelemente nur über Raumstruktur der Proteine determiniert!

http://www.webmic.de/ueberblick_protynth.htm

Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement

Erweiterung des genetischen Codes zum Seleneinbau!



Wikipedia Commons

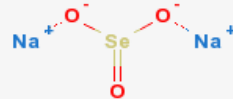
Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement

Einteilung von Selenverbindungen

Anorganische Selenverbindungen

Natriumselenit

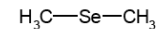


Natriumselenat

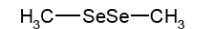


Organische Selenverbindungen

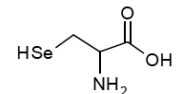
Dimethylselenid



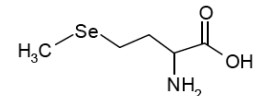
Dimethyldiselenid



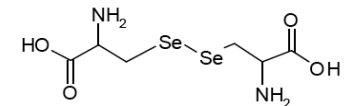
Selenocystein



Selenomethionin



Selenocystin



Selen in der Onkologie

Update 2014

Gliederung Unterpunkt Onkologie

- › Die Sonderstellung des Selens in der Zelle
- › **Wirkmechanismen von Selen**
- › Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum
- › Selen bei hämatologischen Tumoren
- › Selen bei gynäkologischen Tumoren
- › Selen und Chemotherapie

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

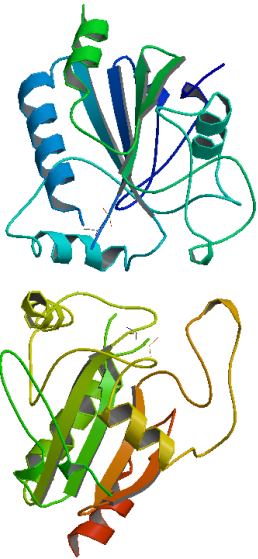
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen

Se als integrale Komponente von > 25 Selenenzymen



Bovine GSH-Px1

	Function or health effect
Glutathione peroxidases (GPxs)	Family of antioxidant enzymes: remove hydrogen peroxide, lipid hydroperoxides, and (GPx4) phospholipid and cholesterol hydroperoxides ⁴
GPx1 (cytosolic)	Reduces retroviral virulence by preventing viral mutations; ⁵ deficiency causes cardiomyopathy ^{5,6}
GPx2 (gastrointestinal)	Antiapoptotic function in colon crypts; helps to maintain intestinal mucosal integrity ⁷
GPx3 (plasma)	Antioxidant in extracellular fluids; kidney is source of GPx3 in plasma, ^{4,8} thyroid protection from hydrogen peroxide in thyrocytes and follicular lumen ⁹
GPx4 (phospholipid)	Membrane-associated; present at high concentrations in the testis, where it is essential for sperm motility and viability ¹⁰⁻¹²

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012), wikipedia commons

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

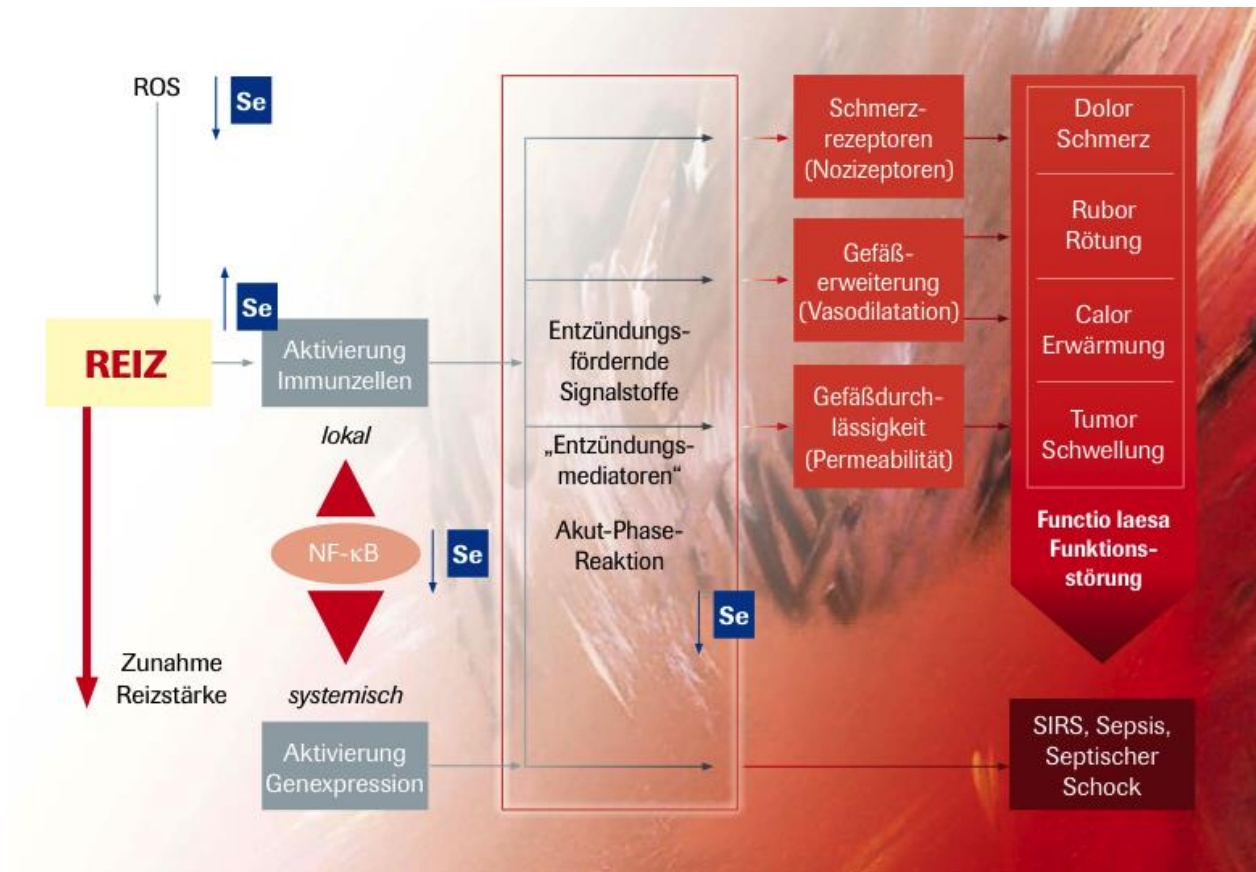
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen

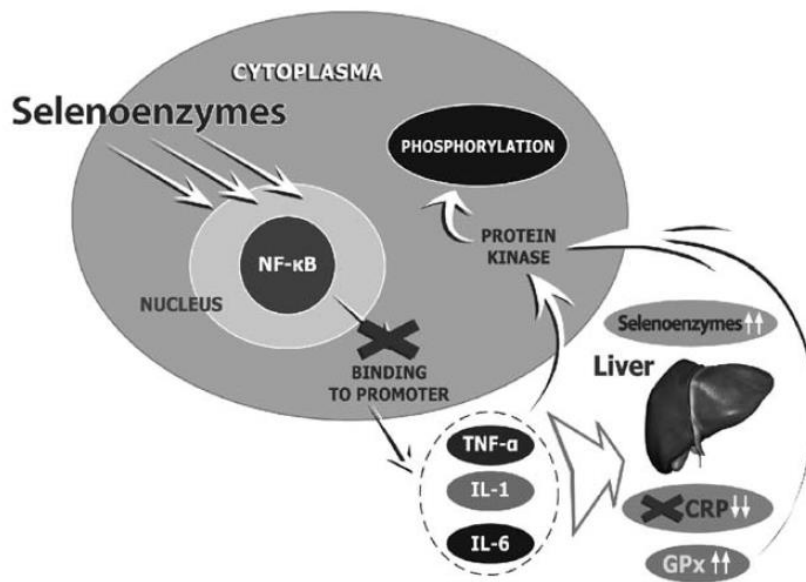
Se als antiinflammatorische Substanz



Selen

Physiologische Funktionen

Se hemmt NF- κ B, den zentralen Entzündungsfaktor



Duntas, L.H.: Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms. Hormone Metab. Res. 41: 443 – 447 (2009)
Wikipedia commons

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

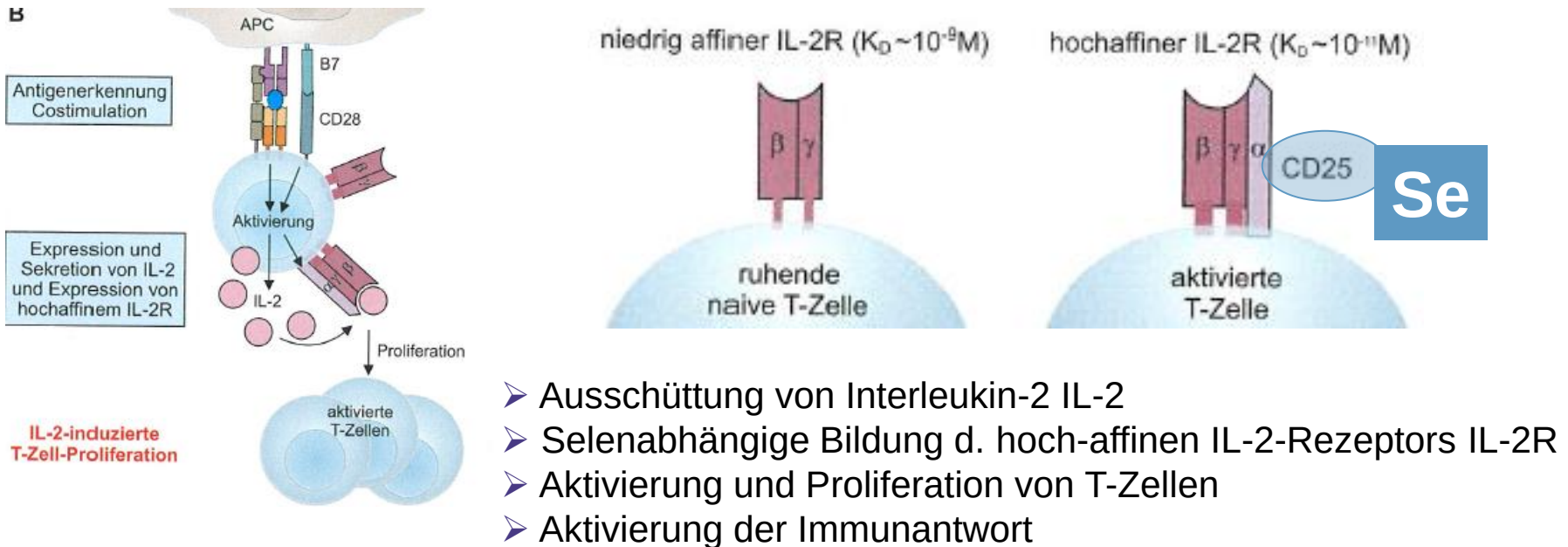
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz
- › Immunaktivator (z.B. reguliert hochaffinen IL-2-Rezeptor hoch)

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen

Se aktiviert die Immunantwort: der IL-2-Rezeptor



Verändert n. Vollmar, A., Dingeramn, T.: Immunologie – Grundlagen und Wirkstoffe.
WVG, Stuttgart 2005

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

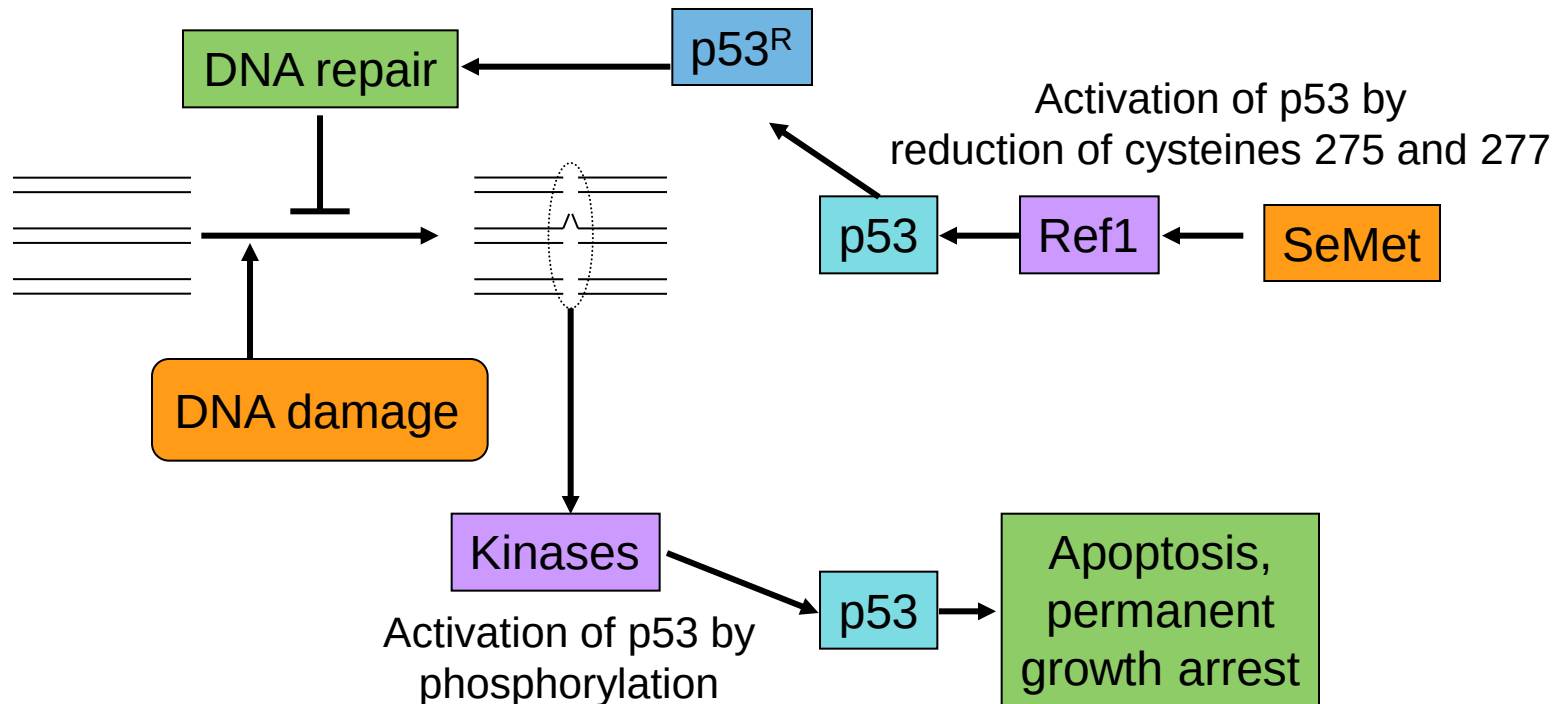
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz
- › Immunaktivator (z.B. reguliert hochaffinen IL-2-Rezeptor hoch)
- › Essenzielle Komponente der DNA-Reparatur (z.B. Reparatur des geschädigten *p53*-Tumorsuppressorgens, auch im Tumor!)

Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen

Se und DNA-Reparatur



Gudkov, A. V., Nature Med. 8, 1196 (2002)

Selen in der Onkologie

Update 2014

Gliederung Unterpunkt Onkologie

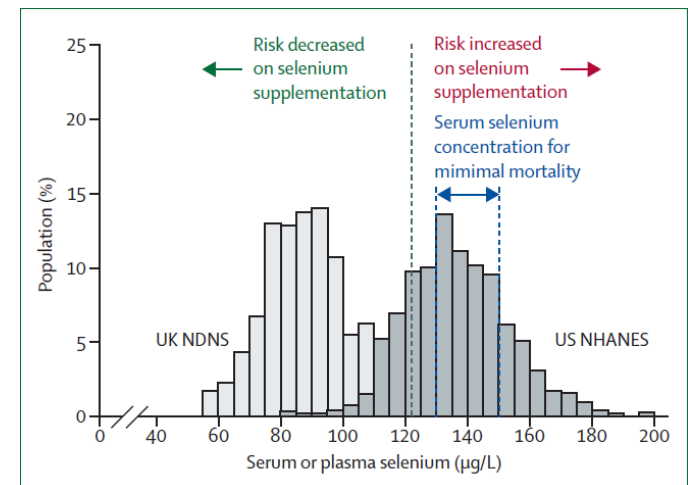
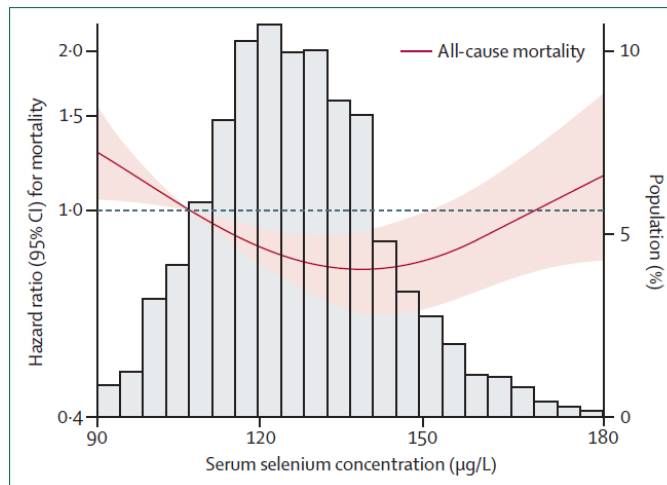
- › Die Sonderstellung des Selens in der Zelle
- › Wirkmechanismen von Selen
- › **Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum**
- › Selen bei hämatologischen Tumoren
- › Selen bei gynäkologischen Tumoren
- › Selen und Chemotherapie

Selen

Referenzbereiche und Mangelzustände

Selen: Wo liegt der Optimalbereich?

- › Derzeit diskutiert: 122 μg (130 – 150 μg) Se / l Serum
- › Entspricht 152,5 μg (167 – 188 μg) Se / l Vollblut



Rayman, M.P.: Selenium and human health. Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Referenzbereiche und Mangelzustände

Selenmangel – Beispiel Prostata

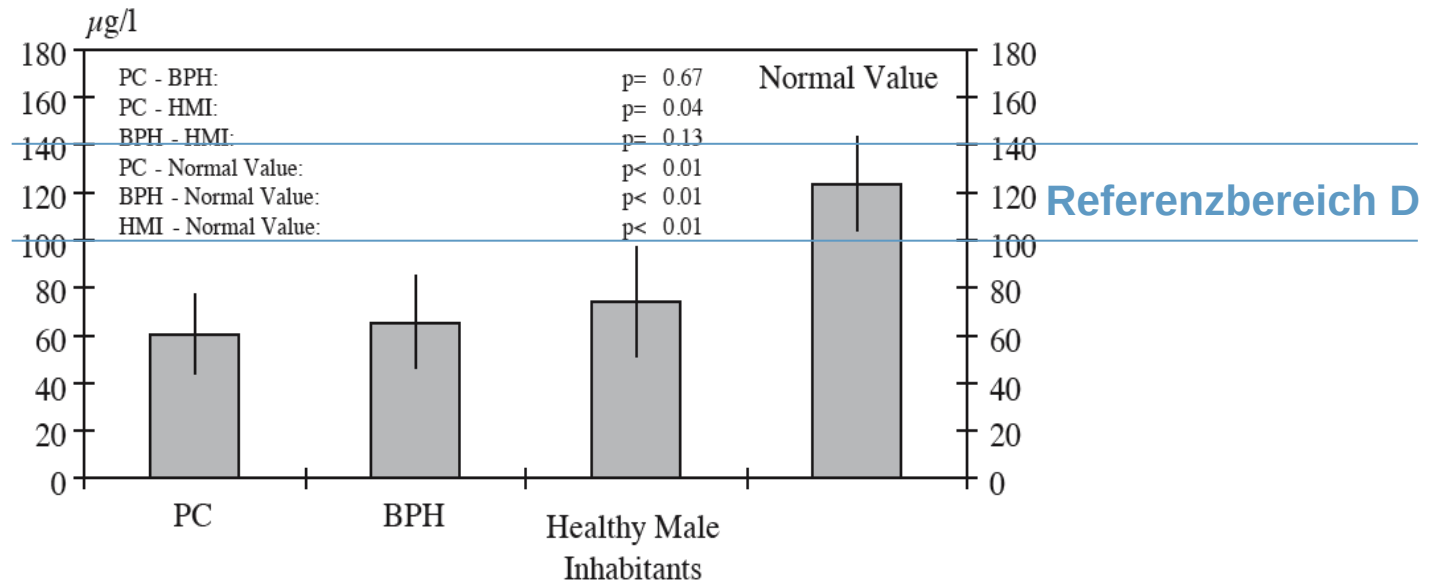


Figure 1. Whole blood selenium levels with standard deviations in patients with PC, BPH and in healthy inhabitants

Mücke, R., et al.: Acta Oncologica 48: 452 - 456 (2009)

Selen in der Onkologie

Update 2014

Gliederung Unterpunkt Onkologie

- › Die Sonderstellung des Selens in der Zelle
- › Wirkmechanismen von Selen
- › Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum
- › **Selen bei hämatologischen Tumoren**
- › Selen bei gynäkologischen Tumoren
- › Selen und Chemotherapie

Selen

bei hämatologischen Tumoren

Selen und Non-Hodgkin-Lymphome I

- › **Durchschnitt Se-Konz. 72,6 µg / l Serum: Defizit!**
- › **73 % der Patienten unter UK-Referenzbereich**
- › UK-Referenzbereich damals 84,5 – 148,5 µg / l
- › UK-Referenzbereich heute 70,3 – 157,9 µg / l
- › Referenzbereich D heute 80 – 120 µg / l Serum

Last, K.W., et al.: J. Clin. Oncol. 21: 2335 – 2341 (2003)

Selen

bei hämatologischen Tumoren

Selen und Non-Hodgkin-Lymphome II

- › Serum-Se-Konz. korreliert mit Performance-Status
- › Hohes Serum-Se korreliert positiv mit signifikant besserer Dosiserreichung der Chemotherapie
- › Hohes Serum-Se korreliert mit besserem Therapieansprechen
Pat. m. 63 µg / l hat 38 % niedrigere Chance auf CR o. PR als Pat. m. 80 µg / l
- › Hohes Serum-Se korreliert mit besserer Überlebenszeit
Pat. m. 80 µg / l hat 24 % niedrigeres Risiko zu sterben als Pat. m. 63 µg / l

Last, K.W., et al.: J. Clin. Oncol. 21: 2335 – 2341
(2003)

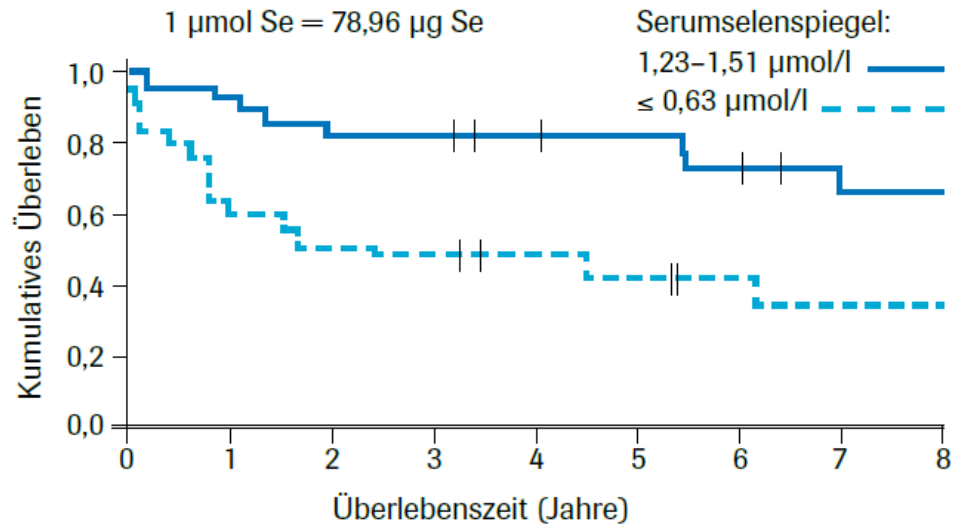
Selen

bei hämatologischen Tumoren

Selen und NHL III: Hohe Selenspiegel...

« ...verbessern
die Prognose

Selenspiegel ↑
16 µg/l
↓ Letalität
24 %



Last, K.W., et al.: J. Clin. Oncol. 21: 2335 – 2341
(2003)

Selen in der Onkologie

Update 2014

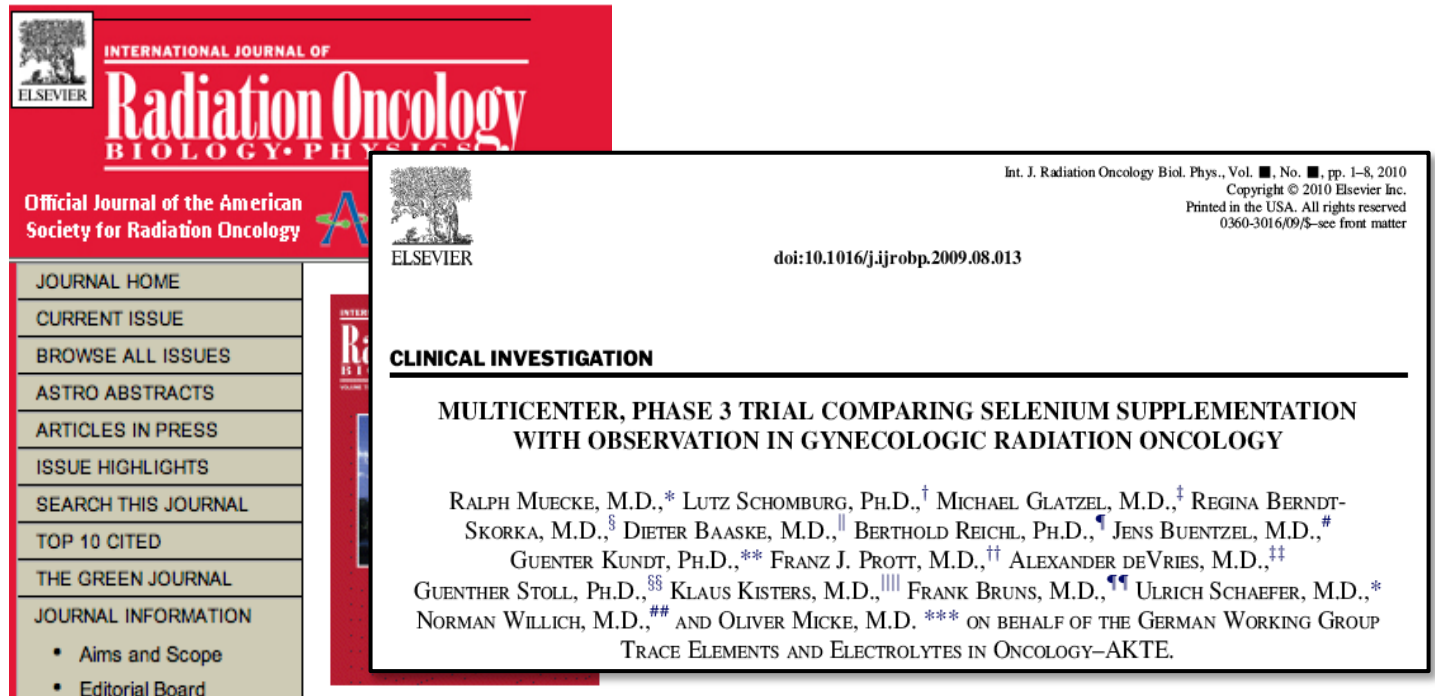
Gliederung Unterpunkt Onkologie

- › Die Sonderstellung des Selens in der Zelle
- › Wirkmechanismen von Selen
- › Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum
- › Selen bei hämatologischen Tumoren
- › **Selen bei gynäkologischen Tumoren**
- › Selen und Chemotherapie

Selen

bei gynäkologischen Tumoren

Selen und Radiotherapie



ELSEVIER

INTERNATIONAL JOURNAL OF
Radiation Oncology
BIOLOGY • PHYSICS

Official Journal of the American
Society for Radiation Oncology

JOURNAL HOME
CURRENT ISSUE
BROWSE ALL ISSUES
ASTRO ABSTRACTS
ARTICLES IN PRESS
ISSUE HIGHLIGHTS
SEARCH THIS JOURNAL
TOP 10 CITED
THE GREEN JOURNAL
JOURNAL INFORMATION
• Aims and Scope
• Editorial Board

ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. ■, No. ■, pp. 1–8, 2010
Copyright © 2010 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/09/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.013

CLINICAL INVESTIGATION

**MULTICENTER, PHASE 3 TRIAL COMPARING SELENIUM SUPPLEMENTATION
WITH OBSERVATION IN GYNECOLOGIC RADIATION ONCOLOGY**

RALPH MUECKE, M.D.,* LUTZ SCHOMBURG, Ph.D.,† MICHAEL GLATZEL, M.D.,‡ REGINA BERNDT-
SKORKA, M.D.,§ DIETER BAASKE, M.D.,|| BERTHOLD REICHL, Ph.D.,¶ JENS BUENTZEL, M.D.,#
GUENTER KUNDT, Ph.D.,** FRANZ J. PROTT, M.D.,†† ALEXANDER deVRIES, M.D.,‡‡
GUENTHER STOLL, Ph.D.,§§ KLAUS KISTERS, M.D.,||| FRANK BRUNS, M.D.,¶¶ ULRICH SCHAEFER, M.D.,*
NORMAN WILICH, M.D.,## AND OLIVER MICKE, M.D. *** ON BEHALF OF THE GERMAN WORKING GROUP
TRACE ELEMENTS AND ELECTROLYTES IN ONCOLOGY—AKTE.

Mücke. R.. et al.: Int. J. Radiation Oncol. 78: 828 - 835 (2010)

Selen

bei gynäkologischen Tumoren

Selen und Radiotherapie – Primärer Endpunkt

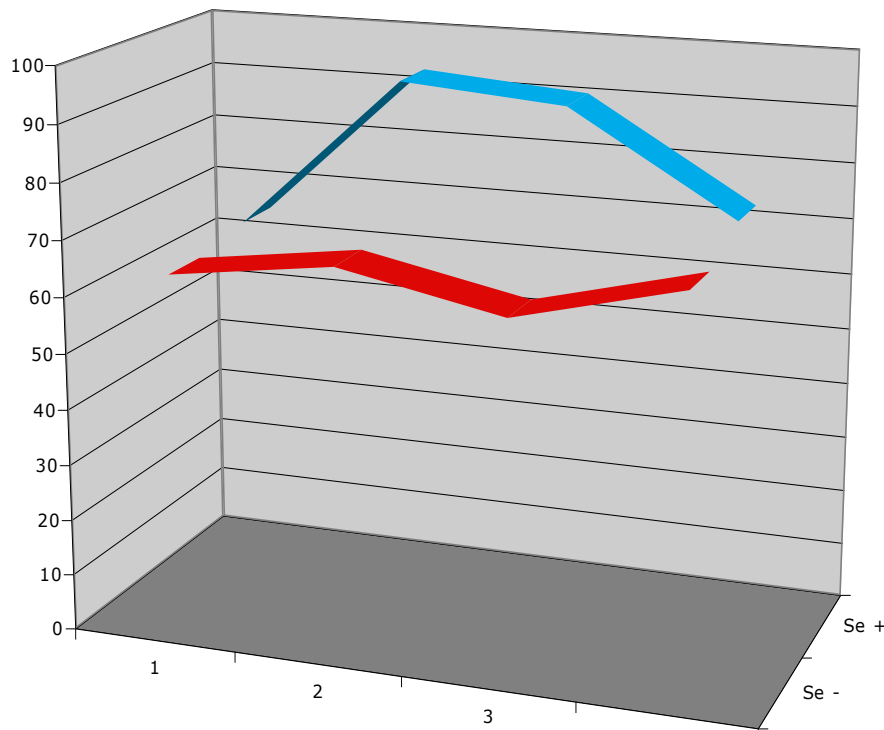


Table 2. Whole-blood selenium levels depending on supplementation of selenium

	With selenium [mean (95% CI)] (µg/L)	Without selenium [mean (95% CI)] (µg/L)	p Value
Before RT	65.3 (60.7–70.0)	63.2 (59.4–68.2)	0.49
50% of RT	93.2 (83.8–102.7)	67.3 (61.6–72.5)	< 0.001
End of RT	90.9 (81.3–95.1)	61.4 (56.4–66.9)	< 0.001
6 wk after RT	73.2 (68.5–80.6)	69.0 (63.1–74.8)	0.32

Mücke, R., et al.: Int. J. Radiation Oncol. 78: 828 - 835 (2010)

Selen

bei gynäkologischen Tumoren

Selen und Radiotherapie – Reduktion Diarrhö

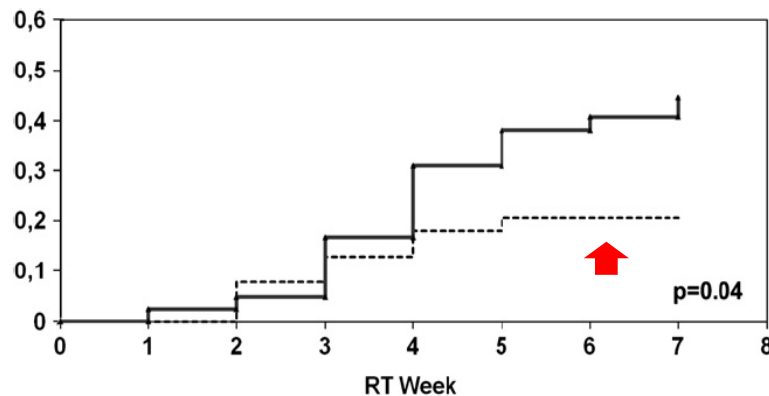


Fig. 2. Univariate analysis (log-rank test) for incidence of diarrhea of at least Grade 2 according to Common Toxicity Criteria depending on supplementation of selenium (solid line, without selenium; dashed line, with selenium). RT = radiotherapy.

Table 3. Number of patients with radiation-induced diarrhea according to CTC at Week 4 of radiotherapy depending on supplementation of selenium

	With selenium	Without selenium	p Value
CTC Grade 0	27	17	
CTC Grade 1	9	17	
CTC Grade 2	2	8	
CTC Grade 3	1	0	
CTC Grade 1–3	12/39	25/42	0.01

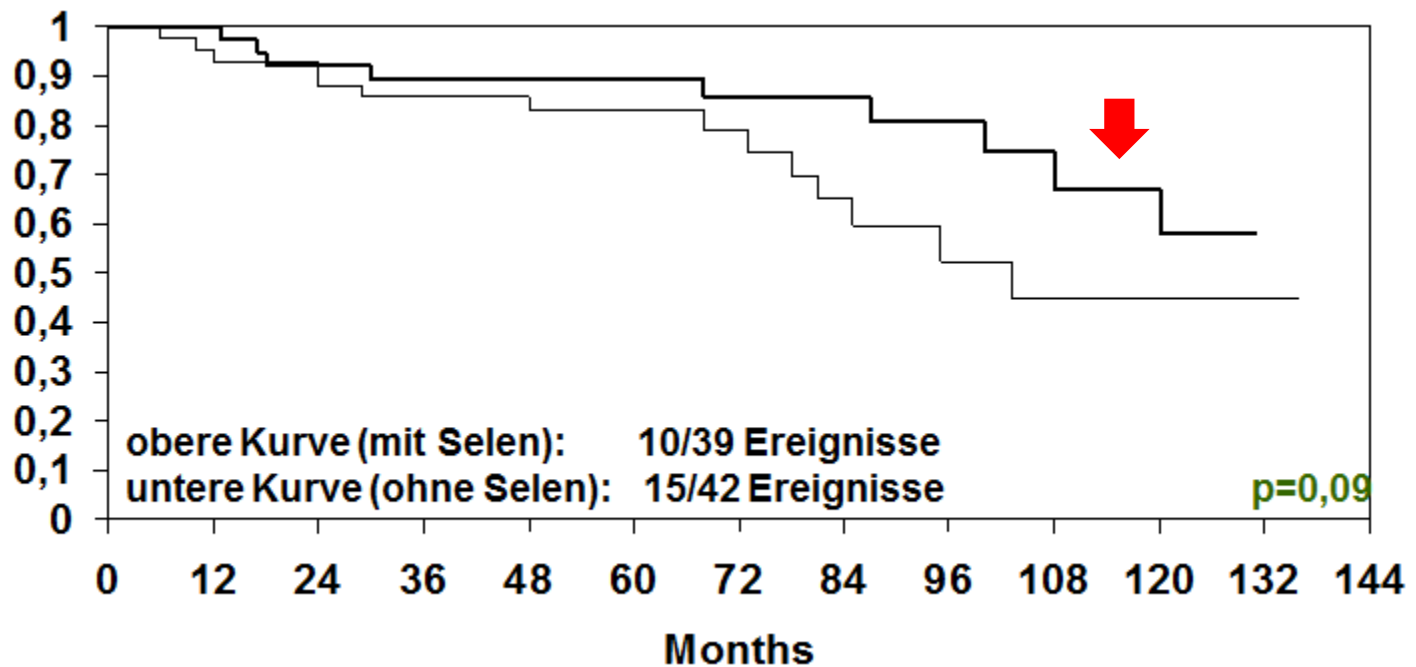
Abbreviation: CTC = Common Toxicity Criteria.

Mücke, R., et al.: Int. J. Radiation Oncol. 78: 828 - 835 (2010)

Selen

bei gynäkologischen Tumoren

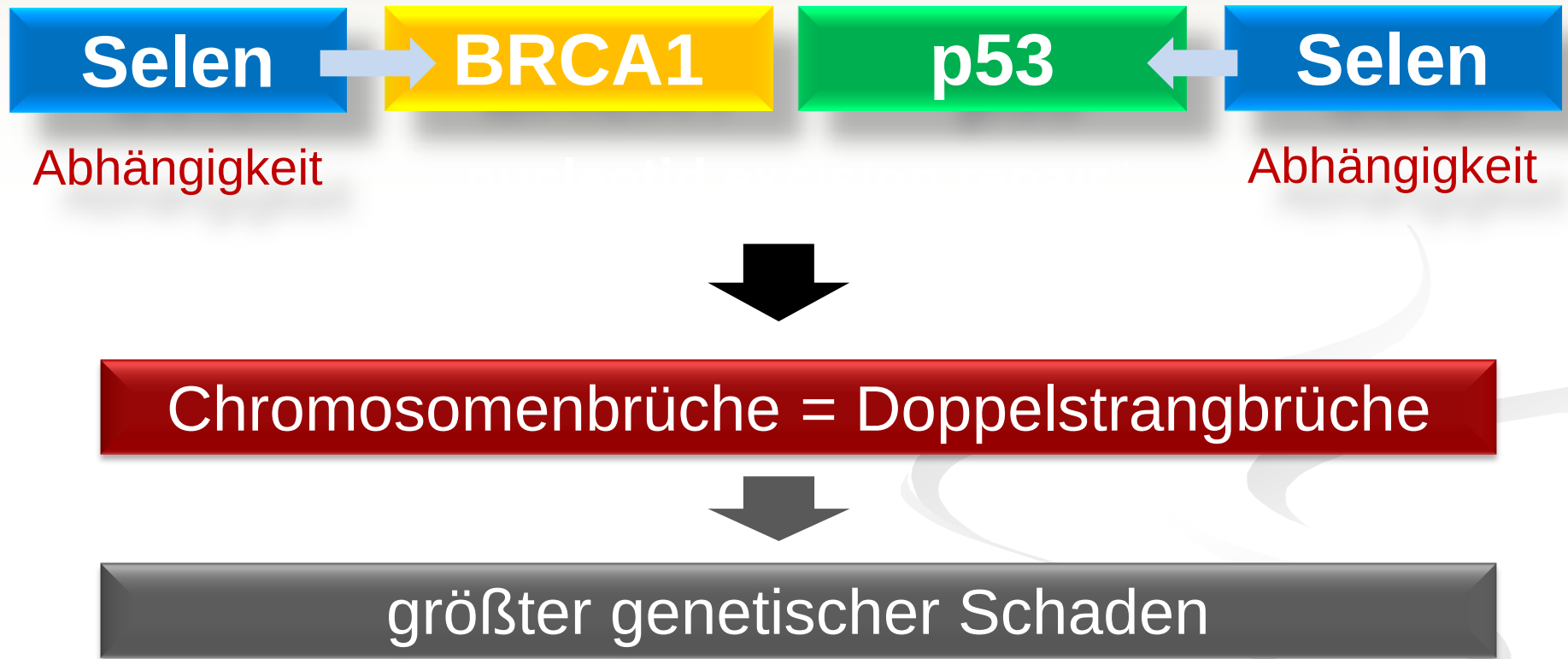
Selen und Bestrahlung – Follow-up Gesamtüberleben



Mücke, R.: Komplementäre Therapiemöglichkeiten für das radioonkologische Nebenwirkungsmanagement. DEGRO, 9. – 12. Mai 2013, Berlin, Sa, 11.5., Symposium S18

Selen

bei Mammakarzinom / BRCA 1 +
DNA Reparatur



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, 2007:

BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche

Normalisierung durch Seleneneinnahme

BRCA 1 mutiert

0,63 per cell

range 0,42-0,81

Verwandte ohne BRCA 1

0,39 per cell

Selensubstitution mit Natriumselenit **276 µg/d 3 Mon.**

Selenspiegel **56,7** +/- 12,7

90,2 +/- 17,6 ng/ml

p 0,0001

0,40 per cell

range 0,27-0,60

0,39 per cell

Selen in der Onkologie

Update 2014

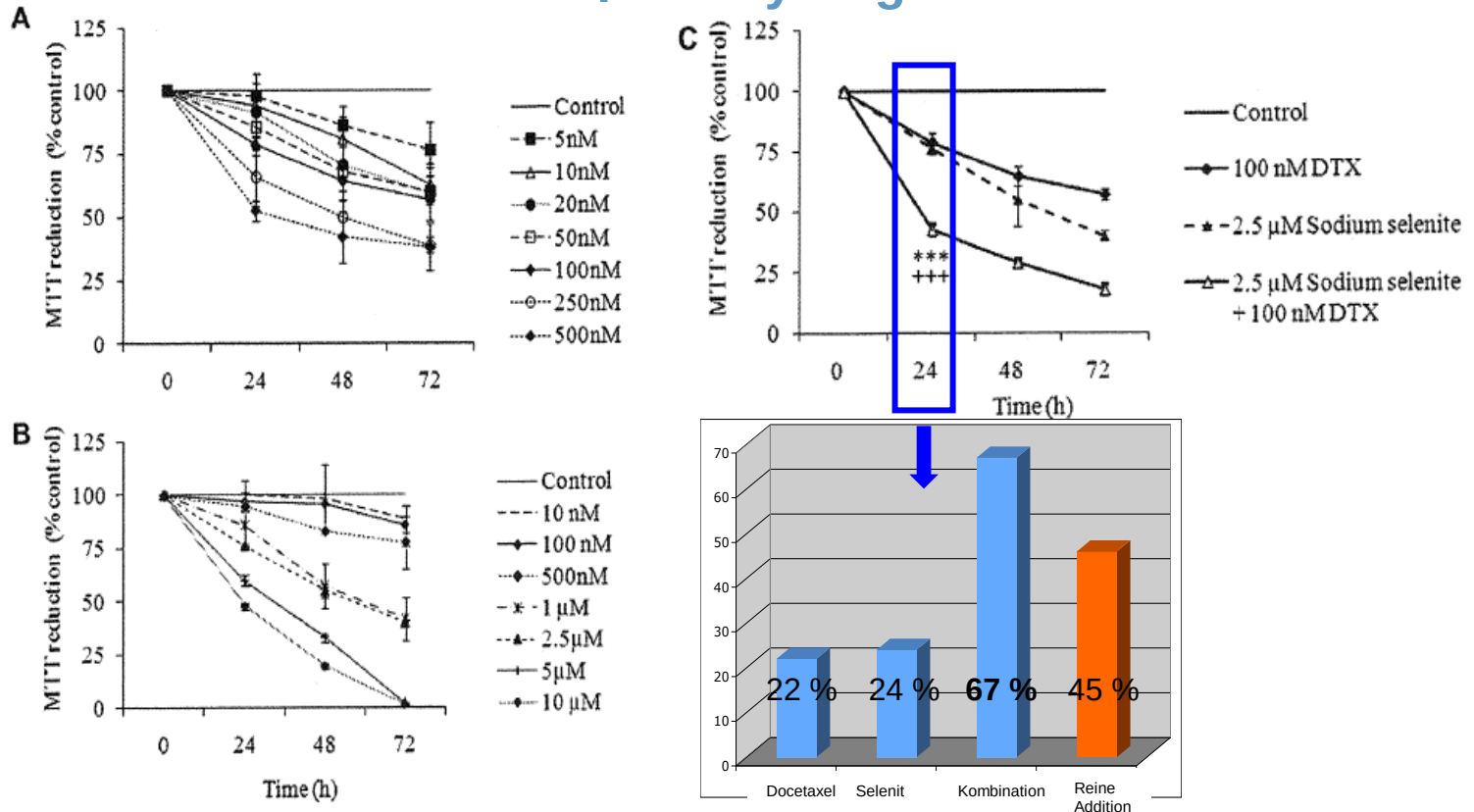
Gliederung Unterpunkt Onkologie

- › Die Sonderstellung des Selens in der Zelle
- › Wirkmechanismen von Selen
- › Selenreferenzbereiche und die Frage nach dem Optimum
- › Selen bei hämatologischen Tumoren
- › Selen bei gynäkologischen Tumoren
- › **Selen und Chemotherapie**

Selen

bei Prostatakarzinomen

Selen und Chemotherapie – Synergie Se und Taxane



Freitas, M., et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 408: 713 - 719 (2011)

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie

Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

www.nephropathol.com

DOI:10.12860/JNP.2013.21

J Nephropathology. 2013; 2(2): 129-134

Journal of Nephropathology

Protective effect of selenium on cisplatin induced nephrotoxicity: A double-blind controlled randomized clinical trial

Ali Ghorbani^{1,*}, Bitra Omidvar², Abazar Parsi³

¹Department of Nephrology, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Department of Rheumatology, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

³Department of Internal Medicine, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie

Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

- › Akutes Nierenversagen:
- › Kontrollgruppe 7 von 61 Pat. (11,5 %)
- › Selengruppe 0 von 61 Pat. (0 %)
- › Statistisch signifikant $p = 0,013$

Ghorbani, A., et al.: J. Nephropathol. 2: 129 – 134 (2013)

Selen in der Onkologie

Update 2014

Gliederung

- › Selen: mehr als ein Antioxidans
- › **Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen**
- › Literaturübersicht und Studienliste: Updates Juni 2014

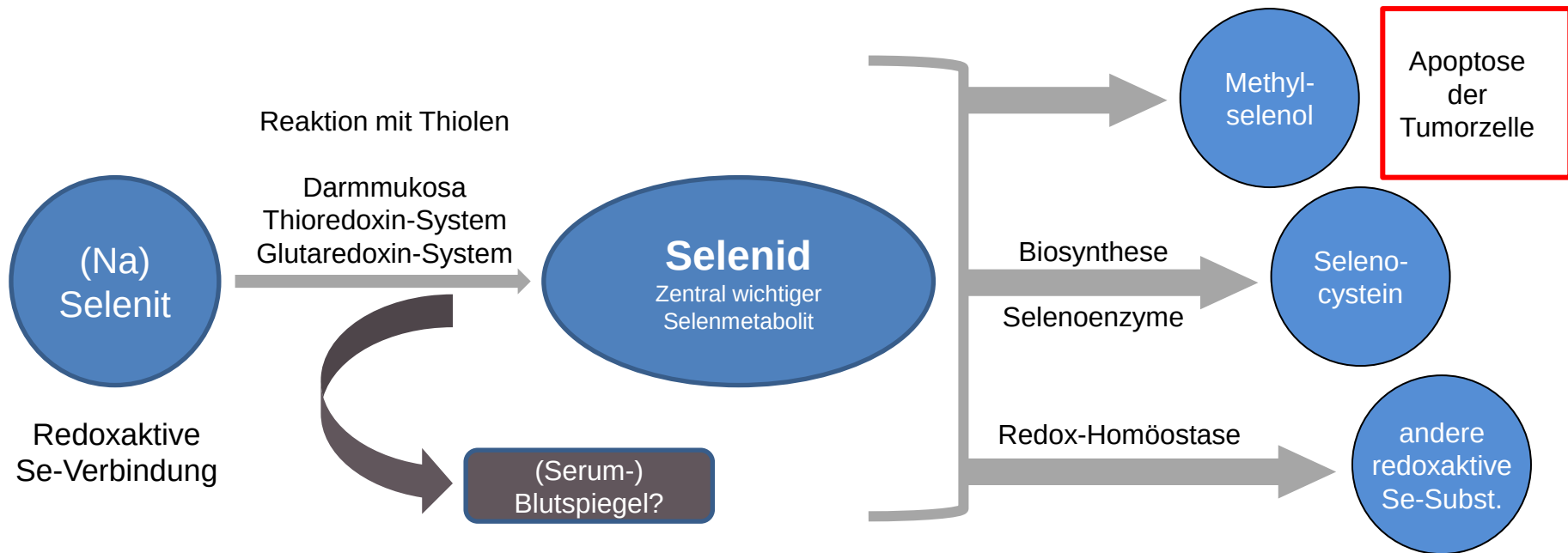
Selenmetabolite und Oxidationsstufen

Selen		+/- 0
Natriumselenit	←	+ IV
Natriumselenat		+ VI
Natriumselenid		- II
Hydroselenid		- II
Selenige Säure		+ IV
Selensäure		+ VI
Selenocystein		- II
Selenomethionin		- II
Selenodiglutathion	←	+/- 0
Selenmethylselenocystein		- II
Dimethylselenid	←	- II
Trimethylselenonium		- II

Selen

Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen

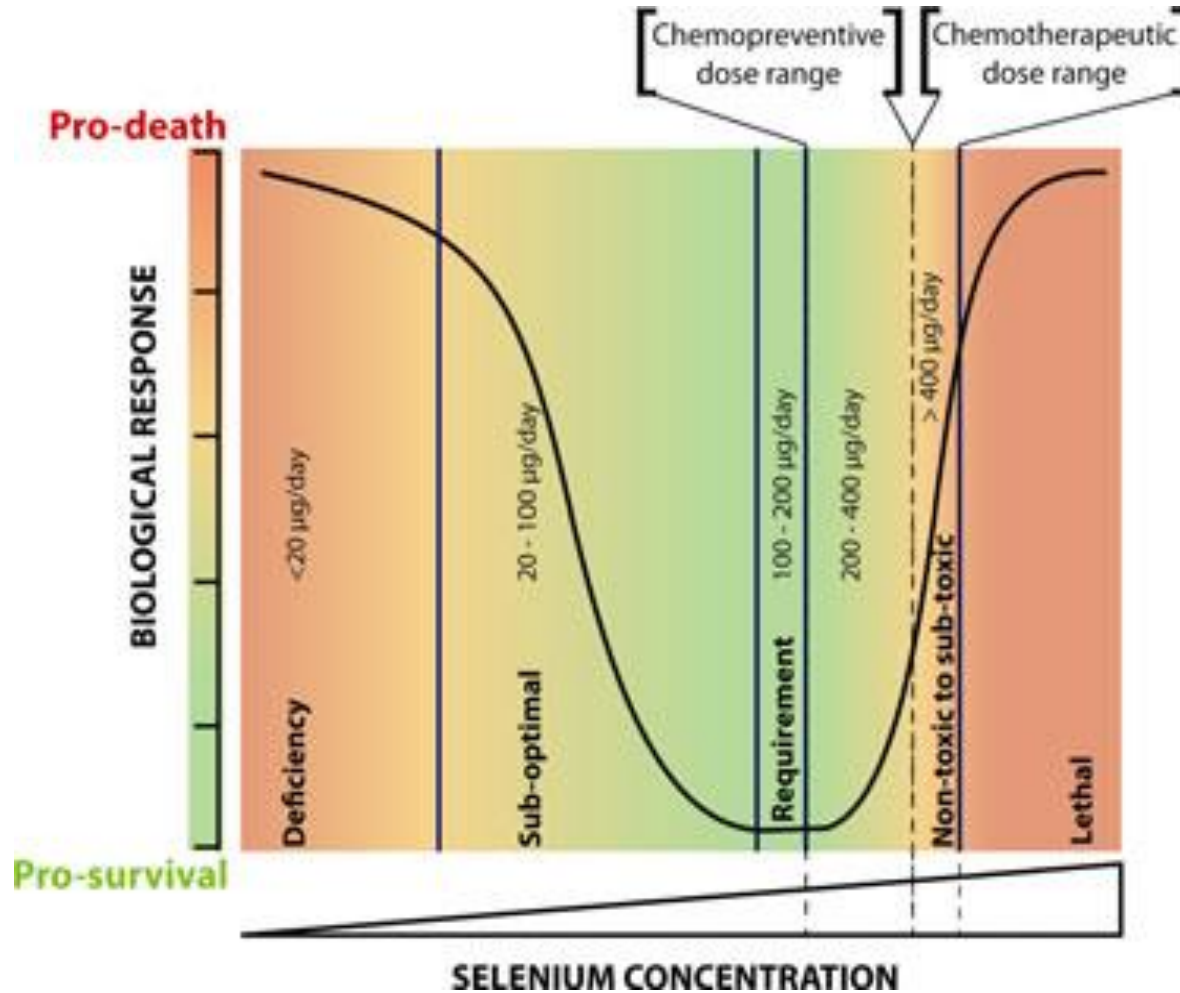
Selenit als wirksame Substanz gegen Tumorzellen



Wallenberg, M., et al.: Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., epub. 17.2.2014

Selen

Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen



Wallenberg, M., et al.: Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., epub. 17.2.2014

Selen

Physiologische Funktionen

Se wirkt als...

- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › Essenzieller Bestandteil spezifischer **Selenenzyme**
- › **Antiinflammatorische** (entzündungshemmende) Substanz
- › Immunaktivator (z.B. reguliert hochaffinen **IL-2-Rezeptor** hoch)
- › Essenzielle Komponente der **DNA-Reparatur** (z.B. Reparatur des geschädigten *p53*-Tumorsuppressorgens, auch im Tumor!)
- › **Selektive Zytotoxizität** gegen Krebszellen (Apoptose)

Selen PubMed Survey

Selenium / selenite in cancer prevention, therapy, and aftercare / preclinical / clinical / RCT's

Second version

Date of literature search: 6th June, 2014

Database: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Abbreviations:

Se
SoSel

Selenium (includes all types of Se compounds)
Selenite (usually sodium selenite)

Pharmakodynamics of selenite (API: sodium selenite pentahydrate)

Primary pharmacodynamics

The selenite anion (oxidation state +4) functions as an antioxidative substance and radical scavenger.

Secondary pharmacodynamics

Selenite is specifically and effectively incorporated in selenoenzymes (via the intermediate selenide). As a functional component of selenoenzymes selenite is

- an efficient antioxidant (glutathione peroxidases, thioredoxin reductases)
- an anti-inflammatory substance (e.g. downregulation of the proinflammatory transcription factor NF-KB)
- an immunoactivator (e.g. upregulation of the high-affinity interleukin-2 receptor)
- a crucial component of the DNA repair system (e.g. activation of impaired tumor suppressor gene p53, even in malignant tissues)

Selen

Literatur / PubMed [sodium selenite, cancer and prevention](#)

[Rayman MP, Lancet.](#) 2012 Mar 31;379(9822):1256-68. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9. Epub 2012 Feb 29.

Selenium and human health.

Review

Präventiver Einsatz von Selen scheint bei **defizitärer Versorgung sinnvoll** zu sein. Mögliche präventive Mechanismen die hypothetisch diskutiert werden:

**Die essentielle Rolle von Selen bei der DNA-Reparatur
Selen bietet antioxidativen Schutz vor DNA-Schaden**

[Bera S, Mutagenesis.](#) 2013 Mar;28(2):127-34. doi: 10.1093/mutage/ges064. Epub 2012 Nov 30.

Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention?

Selen

Literatur / PubMed [sodium selenite, cancer and chemotherapy](#)

[Sieja K, Gynecol Oncol.](#) 2004 May;93(2):320-7, Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom / n = 31

Cyclophosphamid / Cisplatin 6 x

200 µg Natriumselenit / d oral

Supplementierung ergab höhere Selenspiegel

130,23 +/- 64,3 vs. **51,4** +/-18,21

höhere Aktivität GPX ($p < 0,0001$)

höhere Zahl Leukozyten / neutrophile Granulozyten ($p < 0,0001$)

weniger Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Fatigue in der supplementierten Gruppe

Selen

Literatur / PubMed [sodium selenite, cancer and chemotherapy](#)

[Asfour IA](#), [Biol Trace Elem Res](#). 2007 Winter;120(1-3):1-10.

The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: correlation with response and survival. **high-dose = 0,2 mg/kg d1-30 (c.a. 14000 µg bei 70 kg!)**

Sodium selenite administration resulted in **significant decline of Bcl-2 level after therapy in group A-II** (8.6 +/- 6.9 ng/ml vs 3 6.9 +/- 7.9 ng/ml, $P < 0.05$).

Complete response reached **60%** in group A-II compared to **40%** in group A-I

Overall survival time in months was significantly longer in complete remission patients in group A-II (21.87 +/- 1.41) compared to group A-I (19.70 +/- 1.95) ($p = 0.01$)

Selen

Literatur (ältere Publikation, nicht in PubMed gefunden)

[Hu YJ, Biol Trace Elem Res.](#) 1997 Mar;56(3):331-41.

The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients.

41 Patienten unter Therapie mit Cisplatin 60-80 mg/m² d1
4000 µg Selen 4 Tage vor und 4 Tage nach Chemotherapie
Cross over Design nach 1. Zyklus

Serum Se increased from **70.4** +/- 22.86 to **157.04** +/- 60.23 ng/mL (P < 0.001)
in patients received Se

WBC counts higher in patients with selenium (**3.35** +/- 2.01 vs **2.31** +/- 1.38
[x10(9)L])/L, p < 0.05)

Nephrotoxizität signifikant geringer (Messung von Urin Enzymen (NAG, GGT, AAP, LAP, and ALP))

FAZIT: Selenstatus / Supplementierung ?

- ➔ **der Selenspiegel im Vollblut
Optimum: 130 – 150 µg/L**
- ➔ **der Selenspiegel im Serum
Optimum: um 122 µg/L**
- ➔ **keine Supplementierung bei normalen
oder hochnormalen Werten**
- ➔ **Selenoprotein P = guter Indikator für
Selenstatus / bald kommerziell verfügbar?**